

**PENGARUH TERAPI MAGNESIUM SULFAT PADA KADAR TUMOR
NEKROSIS FAKTOR ALPHA (TNF α) DAN INTERLEUKIN 1
BETA(IL-1 β) PADA BAYI PREMATUR**

TESIS

Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai

derajat Magister Program Studi Kedokteran Keluarga

Minat Utama : Ilmu Biomedik



Oleh

**FERRI WALUYO WIWOHO PUJOJATI
NIM S.500809010**

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA**

2015

Halaman Pengesahan

**PENGARUH TERAPI MAGNESIUM SULFAT PADA KADAR TUMOR
NEKROSIS FAKTOR ALPHA (TNF α) DAN INTERLEUKIN 1
BETA(IL-1 β) PADA BAYI PREMATUR**

TESIS

Disusun oleh :

Ferri Waluyo Wiwoho Pujojati

NIM :S.500809010

Pembimbing	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pembimbing I	<u>Dr.Sri Sulistyowati, dr,Sp.OG(K)</u> NIP. 196208221989122001
Pembimbing II	<u>Dr.Supriyadi Hari Respati, dr,Sp.OG(K)</u> NIP.196103091988021001

Telah dinyatakan memenuhi syarat

Pada tanggal : Mei 2015

Mengetahui

**Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga
Program Pascasarjana UNS**

Prof.Dr.A.A.Subiyanto,dr, MS
NIP. 194811071973101003

**PENGARUH TERAPI MAGNESIUM SULFAT PADA KADAR TUMOR
NEKROSIS FAKTOR ALPHA (TNF α) DAN INTERLEUKIN 1
BETA(IL-1 β) PADA BAYI PREMATUR**

TESIS

Disusun oleh :

FERRI WALUYO WIWOHO PUJOJATI

NIM : S.500809010

Telah di pertahankan didepan penguji dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Pada hari : Rabu

Tanggal : 3 Juni 2015

Tim Penguji :

Jabatan	Nama	Tanda Tangan
Ketua	<u>Dr.Hari Wujoso, dr, Sp.F, MM</u> NIP. 196210221995031001
Anggota Penguji	1. <u>Dr.Sri Sulistyowati, dr,Sp.OG(K)</u> NIP. 196208221989122001
	2. <u>Dr.Supriyadi Hari Respati, dr,Sp.OG(K)</u> NIP. 196103091988021001
	3. <u>Dr.Soetrisno, dr,SpOG(K)</u> NIP.195303311982021003

Mengetahui

**Direktur
Program Pascasarjana UNS**

**Ketua Program Studi Magister
Kedokteran Keluarga Pascasarjana UNS**

Prof.Dr.M.Furqon Hidayatullah M.Pd
NIP. 196007271987021001

Prof.Dr.A.A,Subiyanto,dr, MS
NIP. 194811071973101003

PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul :“ **PENGARUH TERAPI MAGNESIUM SULFAT PADA KADAR TUMOR NEKROSIS FAKTOR ALPHA (TNF α) DAN INTERLEUKIN 1 BETA(IL-1 β) PADA BAYI PREMATUR**” ini adalah karya penelitian saya sendiri dan tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi, baik Tesis beserta gelar magister saya dibatalkan serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

2. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi Tesis pada jurnal atau forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai author dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta,

Mahasiswa,

Ferri Waluyo Wiwoho Pujojati
S.500809010

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum wr wb

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan kesehatan sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini yang disusun untuk memenuhi persyaratan dalam mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret serta untuk memenuhi persyaratan mencapai derajat Magister Kesehatan Universitas Sebelas Maret Surakarta dengan judul **“PENGARUH TERAPI MAGNESIUM SULFAT PADA KADAR TUMOR NEKROSIS FAKTOR ALPHA (TNF α) DAN INTERLEUKIN 1 BETA(IL-1 β) PADA BAYI PREMATUR”**

Terima kasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya saya sampaikan kepada **Dr.Sri Sulistyowati, dr., SpOG(K)** sebagai pembimbing I yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan, dan saran dalam proses penyelesaian tesis ini.

Terima kasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga saya sampaikan kepada **Dr.Supriyadi Hari Respati, dr., SpOG(K)** sebagai pembimbing II yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan, dan saran dalam proses penyelesaian tesis ini.

Terima kasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga saya sampaikan kepada tim penguji yang telah berkenan memberikan waktu dan tenaga dalam proses penyelesaian tesis ini.

Dengan selesainya tesis ini,perkenankanlah pada kesempatan ini saya mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya dan rasa hormat yang setinggi-tinggi nya kepada :

1. **Prof.Dr.Ravik Karsidi, M.Si**, sebagai Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. **Prof.Dr.M.Furqon Hidayatullah M.Pd** sebagai Direktur Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.
3. **Prof.Dr.A.A,Subiyanto,dr, MS**,sebagai Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret Surakarta.

4. **Prof.Dr.Hartono,dr,M.Si** sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
5. **Basoeki Sutardjo,dr,g., MMR**, sebagai direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta.
6. **Dr.Supriyadi Hari Respati, dr.,SpOG(K)** sebagai Kepala Bagian SMF Obgyn Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
7. **Dr.Sri Sulistyowati, dr., SpOG(K)** sebagai Kepala Program Studi SMF Obgyn Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
8. **Adrianes Bachnas, dr., SpOG(K)** sebagai Sekretaris Program Studi SMF Obgyn Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

Seluruh staf PPDS I Bagian Obgyn Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Prof.Dr.KRMT.Tedja Danujo Oepomo,dr.,SpOG(K), Dr.Supriyadi Hari Respati, dr.,SpOG(K), Dr.Sri Sulistyowati, dr., SpOG(K),Dr.Soetrisno, dr.,SpOG(K),Dr.Abkar Raden,dr.,SpOG(K),Tribudi,dr.,SpOG(K),Rustam Sunaryo,dr.,SpOG(K),Wuryatno, dr.,SpOG(K), Glondong, dr., SpOG(K), A. Laqief, dr.,SpOG(K), Dr.Eriana Melinawati, dr.,SpOG(K),Heru Priyanto, dr., SpOG(K),Hermawan, dr.,SpOG(K),Teguh Prakosa, dr.,SpOG(K), Muh.Adrianes Bachnas, dr., SpOG(K),Dr.Uki Retno B, dr., SpOG(K), Darto, dr.,SpOG(K),Wisnu prabowo, dr., SpOG,Affi Angelia R, dr., SpOG,Mkes, Eric Edwin, dr., SpOG, Asih Anggraeni, dr., SpOG, Nutria WPA,dr.,SpOG,Mkes.

Semua rekan residen PPDS I Obgyn Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, teman dan sahabat terbaik yang banyak membantu dan memberi dorongan pada proses penyelesaian tesis ini.

Istriku tercinta **Sekar Widyaninggar SPT, MP** atas kesabaran cinta dan kasih sayangnya yang tulus,mendampingi,mendorong dan mendukung saya dalam penyelesaian tesis ini.

Kedua cahaya ku, anak-anak ku tercinta, **Nayyara Alifa Pujojati** dan **Ammara Daanya Pujojati** yang senantiasa memberikan pengertian, semangat, cinta dan kasih sayangnya juga doa kepada saya untuk selalu semangat dan tidak menyerah dalam menyelesaikan tesis ini.

Kepada kedua Orang tua saya yang telah tiada **Kol.(L) H.Prijo Sri hananto Apt, Alm** dan **Hj.Sri Kuntari Alm.** saya ingin mengucapkan terima kasih yang tak terhingga karena berkat didikan, kasih sayang dan cinta kasih mereka kepada saya telah membentuk pribadi saya untuk tidak mudah menyerah walau halangan dan hambatan datang.

Juga kepada mertua saya **H.Lutfi Koconegoro** dan **Hj.Lien Herlina** yang sudah saya anggap orang tua saya sendiri, saya juga ingin mengucapkan terima kasih yang tak terkira karena selalu mendukung dan memberi dorongan agar tesis ini selesai.

Juga kepada kakak tercinta **dr.Opie Sri Widjayanti, dr.Cupri Retno Purbogini, Memet Silawane, dr. Maula N Gaharu SpS**, kepada adik tercinta **Tiara Maharlika SE, Hendro Baskoro, SE, MM, Patria Putra Pratama** atas doa dan dorongannya.

Semua ibu hamil yang membantu sebagai subjek penelitian tesis ini, yang dengan ikhlas memberikan pengorbanan demi kemajuan ilmu pengetahuan.

Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu saya dalam penyelesaian tesis ini.

Akhir kata semoga tesis ini bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan dan semoga Allah SWT melimpahkan berkah dan karunia NYA kepada kita semua.

Ferri Waluyo Wiwoho Pujojati

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR TABEL.....	vii
ABSTRAK.....	ix
<i>ABSTRACT</i>	x
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	7
C. Tujuan Penelitian.....	7
D. Manfaat Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
A. Prematuritas.....	9
1. Definisi.....	9
2. Etiologi.....	9
3. Komplikasi Prematuritas.....	12
C. Tumor Nekrosis Faktor Alpha (TNF- α).....	13
1. Definisi.....	13
2. Ekspresi dan reseptor Tumor Nekrosis Faktor pada kehamilan.....	13
2.1 Ekspresi Tumor Nekrosis Faktor.....	14
2.2 Ekspresi reseptor Tumor Nekrosis Faktor.....	15

3. Tumor Nekrosis Faktor Alpha (TNF α) dalam kehamilan.....	17
4. Peran Tumor Nekrosis Faktor Alpha (TNF α) dalam kerusakan <i>Periventrikuler White Matter</i>	17
D. INTERLEUKIN 1 Beta (IL-1 β).....	18
1. Defini.....	18
2. Peran Interleukin 1 Beta (IL-1 β) pada kehamilan normal.....	20
3. Peran Interleukin 1 Beta (IL-1 β) dalam kerusakan <i>Periventrikuler White Matter</i>	21
E. PERAN TNF- α DAN IL-1 β DALAM PERSALINAN PREMATUR.....	21
F. PERAN TNF- α DAN IL-1 β DALAM PROSES TERJADINYA <i>PERIVENTRIKULAR WHITE MATTER DAMAGE (PWMD)</i>	24
G. MAGNESIUM SULFAT (MgSO ₄).....	26
1. Efek MgSO ₄ terhadap IL-1 dan TNF- α dalam persalinan prematur.....	27
H. KERANGKA KONSEP.....	31
I. HIPOTESIS	32
BAB III METODE PENELITIAN.....	33
A. JENIS DAN RANCANGAN PENELITIAN.....	33
B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	33
C. SUBYEK PENELITIAN	34
D. BESAR SAMPEL.....	35
E. VARIABEL PENELITIAN.....	36
F. DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL.....	36
G. INSTRUMEN DAN PENGAMBILAN SAMPEL.....	37
H. PROSES PENELITIAN.....	37
I. PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA.....	40

BAB IV.HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	41
A.Karakteristik Subjek Penelitian.....	41
B.Uji Normalitas TNF α dan IL-1 β	42
C.Pembahasan.....	45
D.Keterbatasan Penelitian.....	48
BAB V.KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
DAFTAR PUSTAKA	50
DAFTAR LAMPIRAN.....	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Penyebab dari terjadinya persalinan <i>preterm</i>	8
Gambar 2	Patogenesis bakteri menghasilkan persalinan <i>preterm</i>	9
Gambar 3	Distribusi Rerata TNF-alpha.....	44
Gambar 4	Distribusi Rerata IL- 1beta.....	45

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Sebaran dan Keragaman Data Subjek Penelitian.....	41
Tabel 2	Uji Beda Rerata Subjek Penelitian Menurut Kelompok hamil preterm Yangdiberikan MgSO ₄ dan Kelompok yang tidak diberikan MgSO ₄	42
Tabel 3	Distribusi Rerata TNF-alpha Kelompok Hamil Yang Diberikan MgSO ₄ dan Kelompok hamil preterm yang tidak diberikan MgSO ₄	43
Tabel 4	Distribusi Rerata IL-1 beta Kelompok Hamil Yang Diberikan MgSO ₄ dan Kelompok hamil preterm yang tidak diberikan MgSO ₄	44

PENGARUH TERAPI MAGNESIUM SULFAT PADA KADAR TUMOR NEKROSIS FAKTOR ALPHA (TNF α) DAN INTERLEUKIN 1 BETA(IL-1 β) PADA BAYI PREMATUR

Ferri Waluyo Wiwoho Pujojati, Sri Sulistyowati, Supriyadi Hari Respati

Bagian Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran UNS/RSUD DR. Moewardi Surakarta

ABSTRAK

Latar Belakang : Prematuritas menyebabkan mortalitas dan morbiditas neonatus. Hampir separuh dari neonatus yang berhasil hidup akan mengalami kecacatan neurologis kongenital termasuk *Cerebral Palsy* (CP). Kejadian CP dan gangguan kognitif berhubungan dengan kerusakan *periventriculer white matter*, dimana hal ini sering ditemui pada bayi yang dilahirkan sebelum usia kehamilan 32 minggu atau didapatkan kelainan corticosubcortical pada bayi yang baru dilahirkan cukup bulan. Sitokin pro inflamasi TNF α dan IL-1 β diduga secara signifikan meningkat pada cairan amnion dan otak neonatus dengan infeksi, termasuk respon inflamasi lokal yang menyebabkan kerusakan otak janin. Magnesium sulfat dapat membalikkan efek berbahaya dari hypoxic/ischaemic brain injury dengan cara memblok reseptor NMDA, berlaku sebagai antagonis kalsium dan menurunkan masuknya kalsium ke dalam sel yang berimplikasi melindungi jaringan terhadap aktivitas radikal bebas, sebagai vasodilator, mengurangi instabilitas pembuluh darah, preventif terhadap kerusakan yang ditimbulkan dari proses hipoksia, melemahkan sitokin atau *excitatory* amino acid yang menyebabkan kerusakan sel dan mempunyai kerja sebagai anti-apoptosis.

Tujuan : Untuk mengetahui perbedaan kadar Tumor Nekrosis Faktor Alpha (TNF α) dan Interleukin 1 Beta (IL-1 β) pada bayi prematur yang mendapat terapi magnesium sulfat pada ibunya dengan yang tidak.

Metode Penelitian : Observasional analitik dengan pendekatan cross sectional.

Hasil : 40 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dibagi menjadi 2 kelompok. 20 subjek kelompok persalinan prematur mendapat MgSO₄ dan 20 subjek kelompok persalinan prematur tidak mendapat MgSO₄. Dari uji t didapatkan kadar serum TNF- α lebih rendah pada kelompok persalinan prematur yang diberikan MgSO₄ (2.24 ± 0.56 ng/mL, $p < 0.05$) dibandingkan dengan persalinan prematur yang tidak diberikan MgSO₄ (2.80 ± 0.85 ng/mL, $p < 0.05$). Kadar serum IL-1 β lebih rendah pada kelompok persalinan prematur yang diberikan MgSO₄ (0.49 ± 0.22 ng/mL, $p < 0.05$) dibandingkan dengan persalinan prematur yang tidak diberikan MgSO₄ (0.71 ± 0.28 ng/mL, $p < 0.05$).

Kesimpulan : Kadar serum TNF α dan IL-1 β lebih rendah pada bayi prematur dengan pemberian MgSO₄ pada ibu nya dibandingkan tanpa pemberian MgSO₄.

Kata kunci: Interleukin-1 β , Tumor Nekrosis Faktor α , Persalinan Prematur dengan pemberian MgSO₄, Persalinan prematur tanpa pemberian MgSO₄.

THE INFLUENCE MAGNESIUM SULPHATE THERAPY LEVEL OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF α) AND INTERLEUKIN 1 BETA (IL-1 β) OF PREMATURE BABY

Ferri Waluyo Wiwoho Pujojati, Sri Sulistyowati, Supriyadi Hari Respati

Department of Obstetrics and Gynecology

Faculty of Medicine UNS / DR. Moewardi Surakarta Hospital

ABSTRACT

Background: Prematurity causes mortality and neonatal morbidity. Nearly half of neonates who have survived will suffer congenital neurological disability including cerebral palsy (CP). The incidence of CP and cognitive impairment associated with damage to the periventricular white matter, which it is often found in infants who were born before gestational age of 32 weeks or obtain corticosubcortical abnormalities in atterm newborns. Sitokin pro-inflammatory TNF α and IL-1 β allegedly significantly increased the amniotic fluid and neonatal brain infection, including local inflammatory response that causes fetal brain damage. Magnesium sulfate can reverse the harmful effects of hypoxic / ischemic brain injury by blocking the NMDA receptor, which acts as a calcium antagonist and decrease the entry of calcium into cells which have implications for protecting tissues against free radical activity, as a vasodilator, reducing vascular instability, preventive against damage arising from the process of hypoxia, cytokines or weaken the excitatory amino acid which cause cell damage and can act as anti-apoptotic.

Objective: To determine differences in the levels of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF α) and Interleukin 1 beta (IL-1 β) in premature infants given magnesium sulfate therapy to his mother with which are not.

Methods: Observational analytic with cross sectional approach.

Results: 40 research subjects who qualify the inclusion and exclusion criterias which are divided into 2 groups. 20 subjects given MgSO₄ group of preterm labor and preterm labor group of 20 subjects were not given MgSO₄. T test found levels of serum TNF- α was lower in the group given MgSO₄ preterm labor (2.24 ± 0.56 ng / mL, $p < 0.05$) compared to preterm labor who were not given MgSO₄ (2.80 ± 0.85 ng / mL, $P < 0.05$), Serum levels of IL-1 β was lower in the group given MgSO₄ preterm labor (0.49 ± 0.22 ng / mL, $p < 0.05$) compared to preterm labor who were not given MgSO₄ (0.71 ± 0.28 ng / mL, $p < 0.05$).

Conclusions: Levels of serum TNF α and IL-1 β is lower in premature infants which are given MgSO₄ to his mother compared to those without given MgSO₄.

Keywords: Interleukin-1 β , tumor necrosis factor α , Preterm Labor given MgSO₄, Preterm labor without given MgSO₄.